Die Wirkung von Nor-Androstenolonphenylpropionat auf den Stickstoff- und Calciumstoffwechsel bei Osteoporose

von

RUDOLF FRIES

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr. Seitz

DIE WIRKUNG VON NOR-ANDROSTENOLONPHENYLPROPIONAT AUF DEN STICKSTOFF-UND CALCIUMSTOFFWECHSEL BEI OSTEOPOROSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfasst und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt
von
Rudolf F r i e s
aus
B u c h

München 1958

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

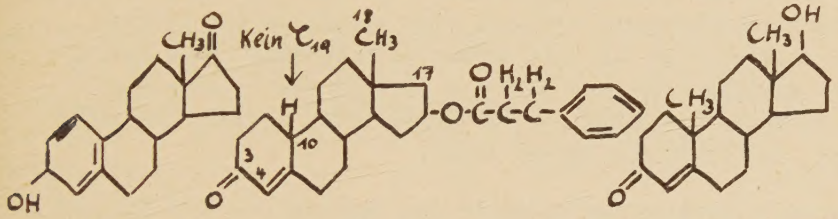
Referent: Prof. Dr. Seitz
Dekan : Prof. Dr. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 4. 1958

Fotodruck: Mikrokopie G. m. b. H. München 2, Weinstr. 4

Chemie und Pharmakologie des Norandrostenolonphenylpropionat.

Aus der Familie der Steroide wurde seit einigen Jahren eine neue Gruppe, die sogen. Norsteroide entwickelt. Diese kennzeichnen sich durch das Fehlen der Methylgruppe mit dem Kohlenstoffatom C 19. Zu dieser Gruppe gehört auch der Stoff, dessen chemische Bezeichnung 19-Nor-17-betahydroxy-3-keto-androst-4-en-17-phenylpropionat ist, die den Trivialnamen Norandrostenolonphenylpropionat ergab.



Oestron Nor-Androstenolonphenylpropionat Testosteron

Wie die chemische Formel nahelegt, ist die Substanz mit den Sexualhormonen nahe verwandt. Ein Ester des Testosterons, das Testosteronphenylpropionat unterscheidet sich von ihr nur durch das Fehlen der Methylgruppe mit dem Kohlenstoffatom C 19.

Nun ist aus der Steroidchemie ganz allgemein bekannt, daß "geringe" Unterschiede der Struktur unter Umständen größere differente pharmakologische Wirkungen hervorrufen können. So hoffte man durch diese und ähnliche Strukturänderungen Substanzen zu gewinnen, die zwar die Allgemeinwirkung der Sexualhormone, aber nicht deren sexualspezifische Effekte haben.

Nachdem man wußte, daß 19-Nor-Testosteron zwar eine anabole aber relativ geringe androgene Wirkung hat (HERSHBERGER, SHIPLEY, MEYER), testete BARNES, L.E. et al. 1954 (auch STAFFORD, R.O. et al. 1954, HOLLIFIELD et al. 1956) im

Tierversuch auf Grund solcher Überlegungen 19-Nor-Testosteron und einige seiner Ester, das 19-Nor-Testosterontrimethylacetat, -propionat u. -cyclopentylpropionat unter Benutzung der Gewichtsbestimmung des musculus levator ani nach Eisenberg und Gardon 1950 und der Samenbläschen nach dem Test von Hershberger. Er fand das Verhältnis der anabolen Wirkung zur androgenen im Vergleich zum Testosteronpropionat günstiger im Sinne eines stärkeren anabolen Effektes.

Andere 19-Nor-Testosteronderivate wie die 17-Methyl-aethyl u. -propyl-Verbindungen erwiesen sich ebenfalls als wirksam und zeigten, wie die oben erwähnten Substanzen eine günstigere anabole androgene Relation als das Testosteron oder seine Ester (OVERBEEK und DE VISSER 1956, SAUNDER und DRILL 1956, MC SWINEY und PRUNTY 1956).

Seit den Arbeiten von DEBANSKI und CHAPMAN 1953 war bekannt, daß das Phenylpropionat des Testosteron nicht nur eine starke, sondern auch eine lang anhaltende Testosteron-Wirkung hat. Es lag also nahe, die Substanz 19-Nor-Testosteronphenylpropionat (Nor-TPP) auf ihre pharmakologische Wirkung zu prüfen. Man glaubte annehmen zu dürfen, daß sich in ihr die gute anabole und geringe androgene Wirkung, die dem 19-Nortestosteron und seinen Derivaten eigen ist, mit dem prolongierten Effekt des Testosteronphenylpropionat verbindet.

Die pharmazeutische Firma ;Organon" gab deshalb die Verbindung Nor-androstenolonphenylpropionat (Nor-TPP) als Versuchspräparat 330 in klininsche Erprobung und inzwischen als Durabolin in den Handel.

Mit dem genannten Präparat wurde in den Jahren 1956 und 1957 eine ganze Reihe tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen an verschiedenen Instituten vorgenommen, darunter im Frühjahr 1956 auch die vorliegende. Bisher wurden folgende Ergebnisse anderer Autoren veröffentlicht:

Man fand wie vermutet die Substanz im Tierversuch an

kastrierten und normalen männlichen und weiblichen Ratten bei subcutaner Injektion in öliger Lösung bei Anwendung des Testes nach Hershberger anabol wirksam und zwar 12mal als Testosteronpropionat und 4mal wirksamer als Testophenylprobionat (OVERBEEK und DE VISSER 1957).

BLASIUS, KAFER und SEITZ zeigten, daß die Menge kontraktiler Eiweisse im Herzmuskel bei Kaninchen unter Einfluss von Nor-TPP stärker zunimmt als durch Gaben anderer Testosteronderivate.

Bei Kindern beschrieb JONXIS und MAATS einen günstigen Einfluß auf ihr Wachstum. Der Autor verglich die jeweilige Gewichtszunahme, die er durch Gaben von Testosteron erzielte mit der, die er bei Nor-TPP erhielt. Sie war bei beiden Medika menten stets gleich. Wie man erwarten konnte, traten bei Nor-TPP aber im Gegensatz zu Testosteron keine geschlechtsspezifischen Nebenwirkungen auf. Diese Tatsache, daß bei guter anaboler nur eine verschwindend geringe androgene Wirkung auftritt, wurde im oben erwähnten Tierexperiment schon durch OVERBEEK und DE VISSER bestätigt.

OVERBEEK und DE VISSER, zeigten an Ratten, daß der Gewichtsverlust, der durch Gaben von Hydrocortison auftritt durch Nor-TPP verhütet wird. (Als Nebenbefunde, denen sie jedoch keine große Bedeutung beimessen, erwähnen die bei Autoren einen geringen Gewichtsverlust der Thymusdrüse und der Nebenniere. Die Nieren ihrer Versuchstiere fanden sie jeweils vergrößert. Im Clauberg-Test beobachteten sie einen geringen Progesteron-Effekt.) Auch in der Klinik neutralisierte Nor-TPP die katabole Wirkung der Cortisonderivate, jedoch ohne die antiphlogistischen und antiallergischen Eigenschaften dieser Steroide zu beeinflussen (HARTENBACH).

Ebenfalls im positiven Sinn wurden durch Nor-TPP, wie DOMMELEN und GERBRANDY berichten, die Calciumbilanz bei Mamma-

karzinom und seinen Knochenmetastasen beeinflußt. Da schon GRIBOFF 1954 fand, daß männliches Sexualhormon auf den Calciumstoffwechsel bei osteolytischen Knochenmetastasen günstig wirkt, überraschte diese Beobachtung nicht. Geringfügiger waren aber auch hier die bei Testosteron beobachteten Nebenwirkungen. In seltenen Fällen sah man nämlich nach Applikation von Testosteron eine Erhöhung der Calciumausscheidung an Stelle ihrer erwarteten Senkung. Zur Erklärung dieses Phänomens nimmt DORFMANN an, daß Testosteron in oestrogenes Hormon umgewandelt wird, das dann diese nachteilige Wirkung hervorruft. Gestützt wird diese Annahme unter anderen durch WEST, LAIRD-MYERS, NATHANSON, die nachwiesen, daß exogen zugeführtes Testosteron in oestrogenes Hormon umgewandelt werden kann. Nach DORFMANN ist nun Nor-TPP auf Grund der fehlenden CH_3-Gruppe dieser Umwandlung nicht unterworfen.

Die oben erwähnte prolongierte Wirkung von Nor-TPP wurde von sämtlichen angeführten Autoren bestätigt.

Vorbemerkungen zu den eigenen Untersuchungen.

Da man vermuten durfte, daß Nor-Androstenolonphenylpropionat (Nor-TPP) - wie oben gezeigt - auf Grund seiner chemischen Struktur, seiner Zugehörigkeit zu den Nor-Steroiden und seiner nahen Verwandtschaft zu den Testosteronestern auch deren Eigenschaften besitzt, prüften wir Nor-TPP, das Präparat 330, inwieweit es eine Wirkung bei Osteoporose auf die Stickstoff- und Calciumbilanz habe, d.h. anabol wirksam sei. Die Stickstoffbilanz kann als Maßstab für Verschiebungen im Eiweißhaushalt benutzt werden. Um die Wirkung des neuen Stoffes auf den Mineralstoffwechsel zu zeigen, wurden auch die Calciumbilanzen gemessen.

Unsere drei Patientinnen, denen wir Nor-TPP intraglutal applizierten, litten an postklimakterischer Osteoporose. Nach ALBRIGTHT, SMITH und RICHARDSON (zit. nach Handb. d. Inneren Med. 7/I, 55) bewirken die Sexualhormone Testosteron und seine Derivate und die oestrogenen Hormone eine Förderung der Osteoblastentätigkeit und damit den Aufbau der Knochenmatrix. Unter Einwirkung dieser Hormone bei Fällen von Involutionsosteoporose fanden die genannten Autoren eine Einschränkung der Calciumausscheidung. Die androgenen Substanzen bewirkten gleichzeitig eine positive Stickstoffbilanz. In den meisten Fällen sahen sie eine subjektive Besserung; das Allgemeinbefinden besserte sich und die häufig beobachteten Kreuz- und Rückenschmerzen verschwanden. Eine Objektivierung des Effektes durch das Röntgenbild jedoch, war und ist auch heute noch kaum möglich - wenn nicht eine Fraktur vorliegt -, da es noch kein rechtes Maß für die Intensität des Kalkgehaltes des Knochens gibt. Der Nachteil der Behandlung mit Sexualhormonen ist, daß man je nach dem verwandten Medikament manchmal eine wiederauftretende Menstruationsblutung oder eine virilisierende Wirkung sieht.

Nach den bisherigen Ausführungen durften wir hoffen, mit Nor-TPP den anabolen Effekt ohne die negativen Nebenwirkungen zu erhalten.

Methodik

Um die Retention von Stickstoff und Calcium durch Nor-TPP bei Osteoporose zu untersuchen wurden folgende Methoden angewandt.

Die Bestimmung der Stickstoffbilanz:

Drei Patientinnen, die an Osteoporose litten, wurden ausgewählt. Bei Frau M. wurde 30 Tage lang, bei Frau K. 15 Tage lang und bei Frau D. 14 Tage lang Blut und Urin auf ihren Stickstoffgehalt geprüft. Durch die Untersuchung des Stickstoff im Harn erhielt man die N-Ausfuhr. Die N-Einfuhr errechneten wir nach den wissenschaftlichen Tabellen (Documenta Geigy) aus der zugeführten Nahrung. Aus N-Einfuhr und N-Ausfuhr ergab sich die N-Bilanz.

Frau M. siehe Kurve 1; Frau K. siehe Kurve 2; Frau D. siehe Kurve 3.

Die N-Bestimmung wurde kalorimetrisch mit dem Eppendorf'schen Apparat durchgeführt.

Die Blut-Stickstoffbestimmung:

Enteiweissung: Zu 2 ccm Serum wurden 16 ccm n/12 H_2SO_4 gegeben und zuerst drei Minuten, dann weitere fünf Minuten unter Zugabe von 2 ccm 10%iger Na_2Wo_4-Lösung stehen gelassen, sodann filtriert.

5 ccm wurden dem Filtrat entnommen und mit 1 ccm 50%iger Schwefelsäure unter Zugabe von 2 Glasperlen verascht bis weiße Dämpfe auftraten. Dann wurden 2 Tropfen Perhydrol zugefügt und abgekühlt. Nun wurde der Spezialveraschungskolben mit aqua dest. auf 35 ccm aufgefüllt und einigemale umgeschüttelt; davon wurden 7 ccm (= 1 ccm Filtrat = o,1 ccm Serum) mit 3 ccm Nessler's Reagenz versetzt. Dieses Reagenz hat folgende Zusammensetzung:

45,5 g HgJ_2 + 34,9 g KJ in 500,0 ccm aqua dest. gelöst, dazu 200,0 ccm 10 n KOH, aufgefüllt auf 1000,0 ccm aqua dest.; filtriert und dann nicht mehr umgefüllt. Es bildet sich ein Bodensatz.

Nach 10 Minuten wurde bei Wellenlänge 436 des Eppendorf unmittelbar abgelesen.

Eichkurve: 4,716 g Ammoniumsulfat wurden in 1 lt. 0,2%iger Schwefelsäure gelöst. 1 ccm dieser Lösung enthält 1 mg N = 100mg%. Davon 5 ccm in 100 ccm 0,2%iger H_2SO_4 ergibt eine 5%ige Lösung, d.h. 1ccm enthält 0,05 mg N.

Jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6 ccm der 5%igen Stickstofflösung (entspr. 10 - 60 mg % N) wurden mit je 1 ccm 50%iger Schwefelsäure versetzt und auf 35 ccm aqua dest. aufgefüllt. 7ccm dieser Lösung wurden mit 3 ccm Nessler's Reagenz versetzt und nach 10 Minuten abgelesen.

Zusatz:
Wenn nach dem Veraschen das Filtrat nicht klar war, wurde statt 1 ccm 50%iger Schwefelsäure, 1 ccm Sondermischung, die folgende Zusammensetzung hatte, zugesetzt. 300 ccm H_3PO_4 ca. 85%ig und 100 ccm konz. H_2SO_4, diese Lösung wurde verschlossen eine Woche stehen gelassen. Die klare Flüssigkeit wurde abgenommen und zu je 100 ccm der Mischung 10 ccm 6%ige $CuSO_4$-Lösung und 100 ccm aqua dest. gegeben.

Die Urin-Stickstoffbestimmung:

Zunächst wurde der Harn durch Kohlepapier gefiltert, dann 1 : 10 verdünnt. Von der Verdünnung wurden 0,1 ccm zum Test verwendet.

Von dem zu prüfenden Präparat 330, Nor-TPP, wurden Fr. M. am 4. Tag der 30 tägigen Versuchszeit 50 mg und am 15. Tag 100 mg intramuskulär appliziert. (Siehe Kurve 1).
Fr. K. erhielt am 7. Tag der laufenden Stickstoffbilanz-Bestimmung 50 mg. auf gleiche Weise. (Siehe Kurve 2).
Fr. D. bekam ebenfalls 50 mg. am 6. Tag i.m. (Siehe Kurve 3).

Die Bestimmung der Calciumbilanz:

Die Calciumbilanz konnte nur bei Fr. M. ermittelt werden (siehe Kurve 4).

Methode:
Die Dosis des Präparates 330, die Zeit und Form seiner Applikation und die Versuchszeit, waren die gleichen wie bei derselben Patientin Fr. M. während der Bestimmung der N-Bilanz, da beide Versuche gleichzeitig gemacht wurden.

Die Calciumeinfuhr wurde nach wissenschaftlichen Tabellen (Documenta Geigy) aus der Kost der Patientin ermittelt. Die Calciumausfuhr erhielten wir durch die quantitative Bestimmung des Calcium in Stuhl und Urin. Aus Ein- und Ausfuhr des Calcium resultierte seine Bilanz. Wie bei der Aufstellung der N-Bilanz auch der Blut-Stickstoff bestimmt wurde, so bestimmten wir bei der Ca-Bilanz den Serum-Ca-Spiegel.

Die Calciumbestimmung des Blutes:

Oxydimetrische Bestimmung mit Kaliumpermanganat-Titration nach Clark mit Modifikation von H. Schaefer (zit. nach HALLMANN

In ein Zentrifugenglas wurden 2 ccm Serum, 3 ccm aqua bidest., 1 ccm 5%iger Ammoniumchloridlösung und 3 ccm 3%iger Ammoniumoxalatlösung pipettiert. Die Gläschen wurden verschlossen und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde scharf zentrifugiert (15 Min. 3000 U/min.) und die überstehende Flüssigkeit vorsichtig abgesaugt. Nun wurde der Niederschlag gewaschen: 3 ccm der 3%igen Ammoniak-Lösung wurden mit der Pipette aufgenommen und durch Ausblasen in das Röhrchen der Bodensatz aufgewirbelt, dann wieder zentrifugiert und abgesaugt. Das Waschen wurde 3mal wiederholt. Im letzten abgeheberten Waschwasser durfte Ammoniumoxalat nicht mehr nachweisbar sein. Jetzt wurde der Niederschlag mit 4 ccm 4,5%iger Schwefelsäure versetzt; das Röhrchen wurde für 1 Minute in ein siedendes Wasserbad gestellt, wobei

sich der Niederschlag unter Bildung von $(COOH)_2$ und $CaSO_4$ löste, dann wurde sofort mit n/100 Kaliumpermanganat-Lösung titriert bis die entstehende Rosafärbung 2 Minuten bestehen blieb.

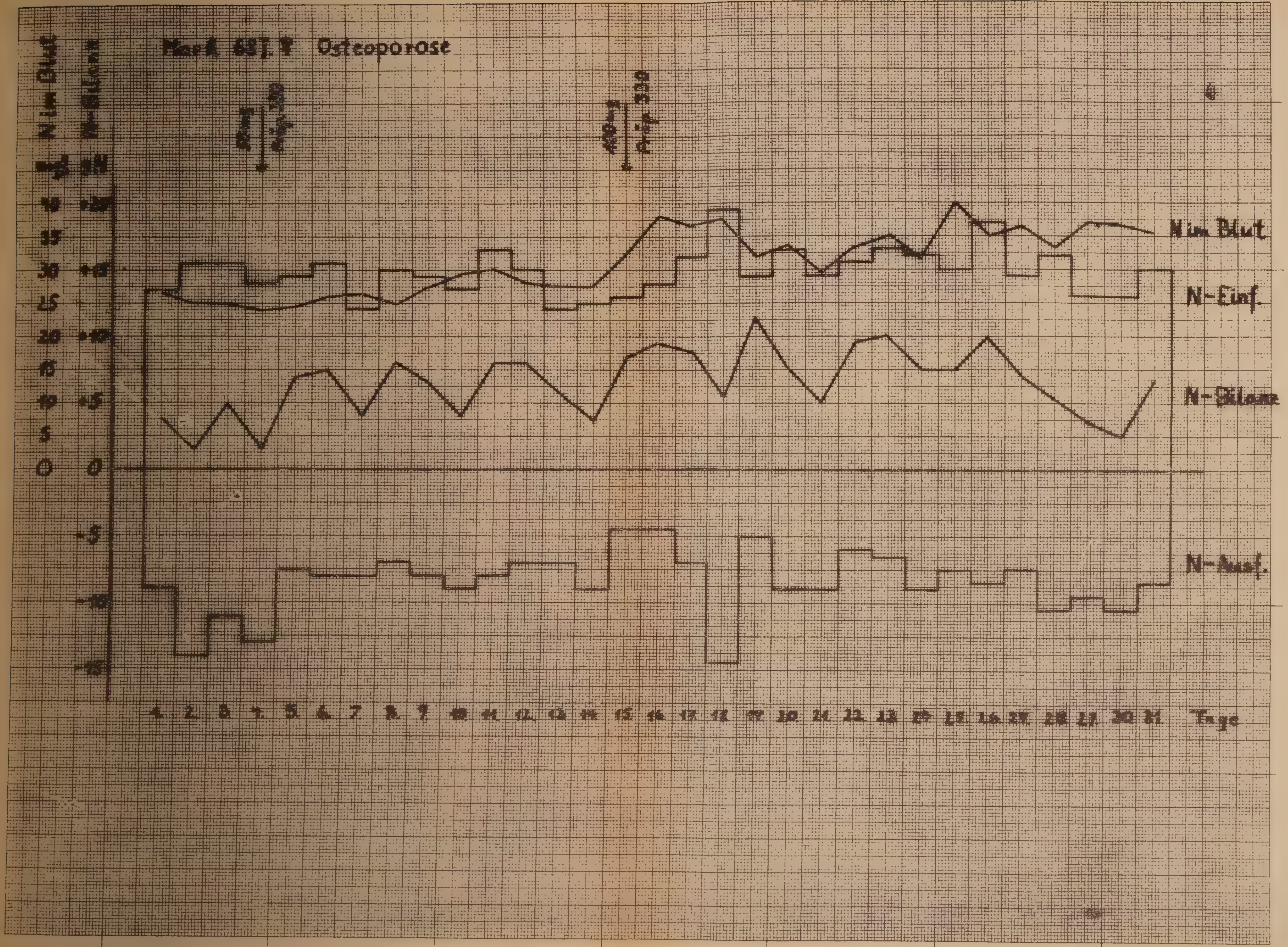
Berechnung: 1 ccm n/100 Kaliumpermanganat-Lösung wird durch 1 ccm n/100 Oxalsäure = 0,63 mg $(COOH)_2$ und 2 H_2O oxydiert. Diese Menge ist aequivalent 0,2 mg Ca. Also: Verbrauchte ccm n/100 $KMnO_4$ mal k (Titerkorrektur) mal 10 = mg% Calcium. Die Titereinstellung der $KMnO_4$-Lösung: 2 ccm 1/100 Oxalsäure und 4 ccm n-Schwefelsäure wurden heiß gegen die zu prüfende $KMnO_4$-Lösung titriert. Titerkorrektur (k) z. B. = 2 wurde dividiert durch verbrauchte ccm $KMnO_4$.

Die Calciumbestimmung des Urins:

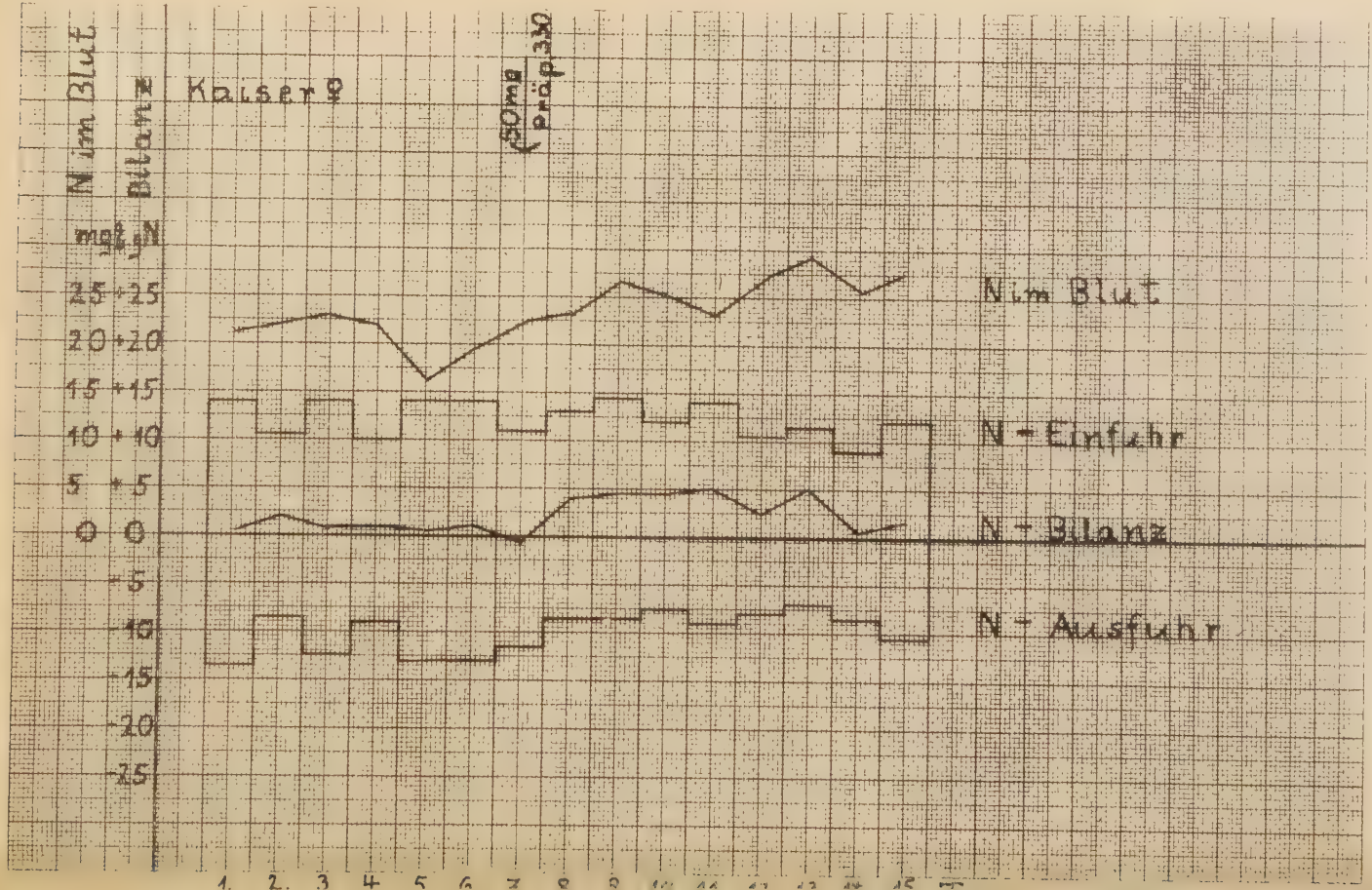
Von der Tagesmenge wurden 25 ccm durch 0,4 g mit Säure gewaschener und getrockneter Tierkohle filtriert. Das Filtrat wurde nun 4 : 1 mit aqua bidest. verdünnt und mit einem Tropfen Trichloressigsäure versetzt. 1 ccm (= 0,8 ccm Harn) wurden sodann gemäß der quantitativen Calciumanalyse des Serums (siehe oben) bearbeitet, unter Berücksichtigung der jeweiligen Tagesmenge.

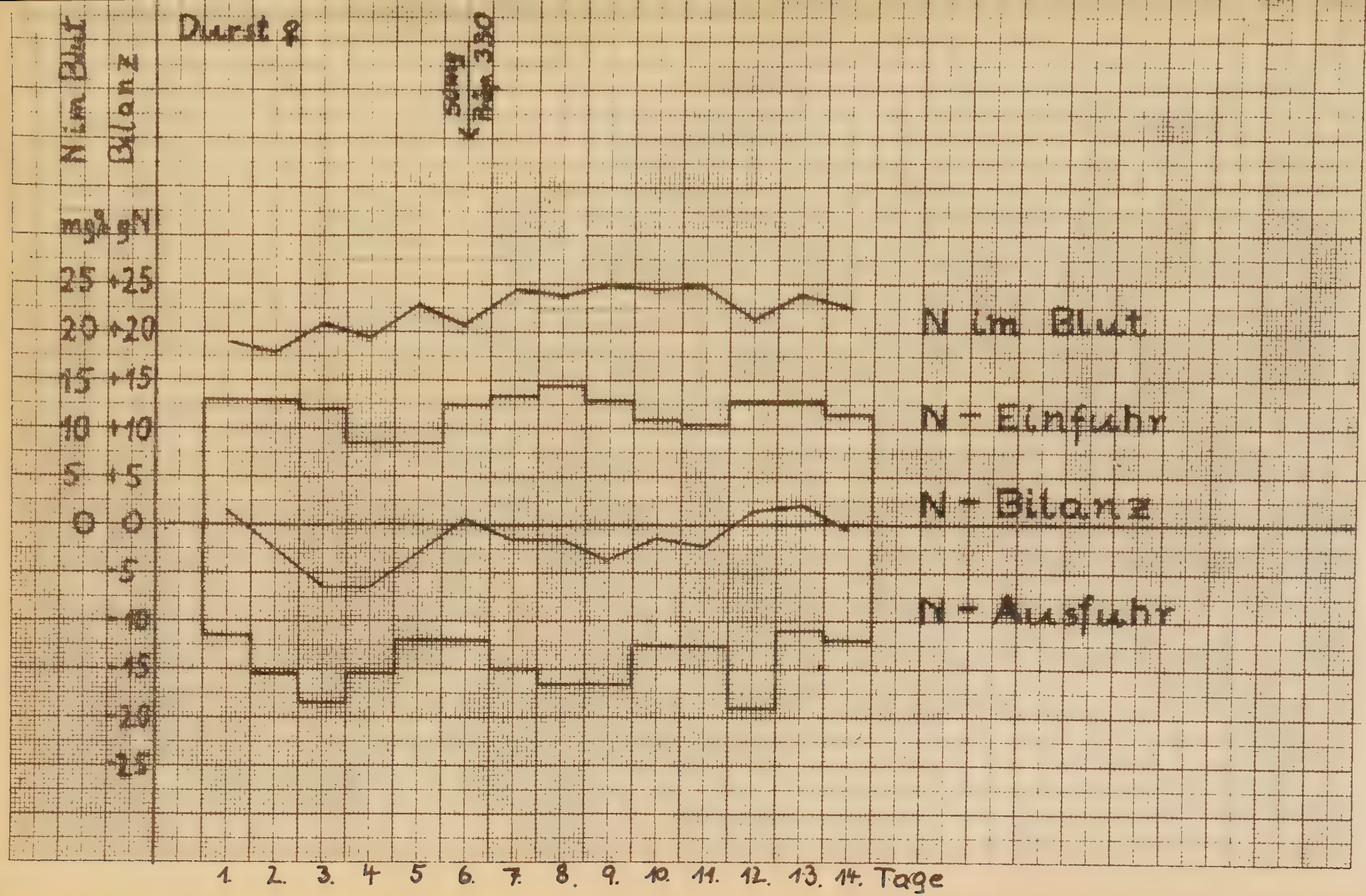
Die Calciumbestimmung der Faeces:

Von der in 1 : 10 aqua bidest. homogenisiert Faeces wurden 10 ccm mit konz. Salpetersäure, die stets nachgegeben wurde, verascht. Die Asche wurde mit konz. Salzsäure und anschliessend mit einigen Tropfen 30%iger Wasserstoffsuperoxydlösung eingedampft. Die weitere Ca-Bestimmung erfolgte entsprechend der des Blutes (siehe oben).

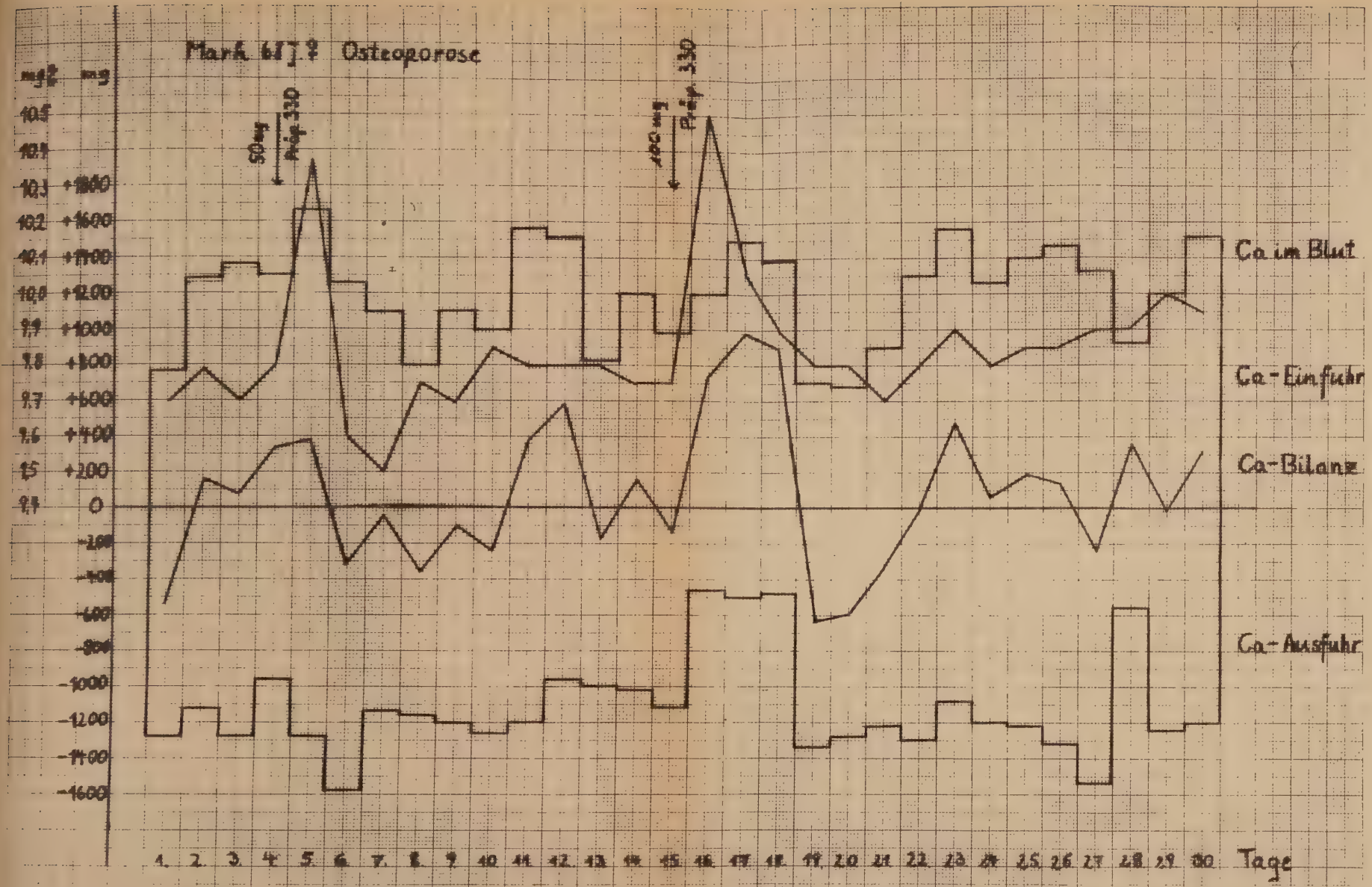


Osteoporose
N im Blut
N-Bilanz
N im Blut
N-Einf.
N-Bilanz
N-Ausf.
Tage


N im Blut
Bilanz
mg% N
25 +25
20 +20
15 +15
10 +10
5 +5
0 0
-5
-10
-15
-20
-25
Kaiser ♀
(50 mg Präp 330
N im Blut
N - Einfuhr
N - Bilanz
N - Ausfuhr
1 2 3 4 5 6 7 8 9



N im Blut
Bilanz
Durst ♀
50mg
Präp. 330
mg% gN
25 +25
20 +20
15 +15
10 +10
5 +5
0 0
-5
-10
-15
-20
-25
N im Blut
N - Einfuhr
N - Bilanz
N - Ausfuhr
1. 2. 3. 4 5 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. Tage


Mark 61 J. ♀ Osteoporose
mg% mg
50 mg Präp. 330
100 mg Präp. 330
10.5
10.4
10.3 +2000
10.2 +1600
10.1 +1200
10.0 +1000
9.9 +800
9.8 +400
9.7 +200
9.6 +100
9.5 +200
9.4 0
-200
-400
-600
-800
-1000
-1200
-1400
-1600
Ca im Blut
Ca-Einfuhr
Ca-Bilanz
Ca-Ausfuhr
1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. Tage

Ergebnis

LEHNHARTZ (Chem. Physiologie S. 359/1952) führt etwa folgendes über die N-Bilanz aus:

Bei der Gabe einer gleichbleibenden, bestimmten Eiweißmenge über längere Zeit, stellt sich stets - bestimmt durch die N-Einfuhr und N-Ausfuhr - ein Stickstoff-Gleichgewicht des Organismus ein. Dieses geschieht unabhängig von der verabreichten Eiweißmenge. Natürlich ist dabei Voraussetzung, daß das minimale N-Gleichgewicht überschritten ist. d. h., daß die Abnützungsquote nicht größer ist als die N-Einfuhr. Von einem minimalen oder physiologischen N-Gleichgewicht spricht man dann, wenn die N-Einfuhr und -Ausfuhr bei der geringst möglichen Eiweißmenge gleich sind. Eine gewisse Latenz bis zum Erreichen eines N-Gleichgewichtes, muß jedoch immer erwartet werden. Die Höhe des minimalen Gleichgewichtes ist von der Art der Nahrung abhängig. Werden in der Hauptsache Kohlenhydrate gegeben, so finden wir die niedrigsten Werte; ersetzen wir das Kohlenhydrat durch aequivalente Mengen von Fett, so erreichen wir das minimale N-Gleichgewicht erst mit größeren Eiweißmengen. Zu achten ist außerdem auf das Einhalten eines mittleren Salzgehaltes der Kost, da eine salzfreie und salzarme, aber auch eine salzreiche Nahrung die Abnützungsquote und somit das minimale N-Gleichgewicht erhöht.

Zu den Kurven 1, 2, 3:

Unsere drei Patientinnen erhielten die gleiche gemischte Kost mit mittlerem Salzgehalt. Ein Ansteigen der N-Bilanzkurve und damit auch des Blut-Stickstoffes bei Gabe des Präparates 330 (Nor-TPP) - der Tag und die Menge der jeweiligen Injektion sind mit einem Pfeil gekennzeichnet - ist sichtbar, mit Ausnahme von Fr. D. Eine Abhängigkeit von der Höhe der Dosis zeigt Fr. M., deren N-Bilanzkurve bei der Applikation von 100 mg stark anstieg.

Zu Kurve 4:

Die Pfeile bezeichnen die Tage an denen das Präparat 330 gegeben wurde. Die injizierte Dosis ist jeweils beigefügt. Am Tage nach der Injektion des Präparates 330, also am 5. und 16. Tag der Versuchszeit von 30 Tagen ist ein deutlicher Anstieg des Calcium-Serumspiegels zu erkennen. Außerdem ist wiederum die Abhängigkeit von der Dosis der gegebenen Substanz festzustellen.

Klinisch kann bei den Patientinnen Fr. M. und Fr. K., in geringerem Maße auch bei Fr. M. von einer subjektiven Besserung gesprochen werden. Insbesondere Fr. M., 68 Jahre alt, die bei der stationären Aufnahme über starke Kreuz- und Rückenschmerzen klagte, konnte nach 150 mg Nor-Androstenolonphenylpropionat schmerzfrei entlassen werden. Fr. M., nicht aber Fr. K. und Fr. D., zeigte während der Behandlungsdauer von 30 Tagen eine Gewichtszunahme von 2,2 kg.

Nebenwirkungen im Sinne eines androgenen Effektes des Präparates 330 zeigten sich bei keiner Patientin.

Diskussion

Der neue Stoff, das Nor-Androstenolonphenylpropionat zeigte bei zwei Versuchspersonen mit postklimakterischer Osteoporose mit Sicherheit eine günstige Wirkung auf den Stickstoff- und Calcium-Stoffwechsel.

Da die Zeitdauer der Applikation des Stoffes jedoch relativ kurz war, was besonders bei Fr. K. und Fr. D. zutrifft, und die Zahl der Versuchspersonen gering, kann man sich selbstverständlich über Präparat 330 noch kein abschliessendes Urteil bilden. Die geringe Wirkung bei Fr. D. kann durch die kurze Behandlungsdauer erklärt werden. Wie bei der Applikation von Sexualhormonen im allgemeinen ist sicherlich die allgemeine Stoffwechsellage zu Beginn der Behandlung wichtig. Diese konnte bei Fr. D. in so kurzer Zeit nicht ins Gleichgewicht gebracht werden.

Zusammenfassung

Durch die Bestimmung der Stickstoff- und Calcium-Bilanz und des Stickstoff- und Calcium-Serumspiegels in drei Fällen von postklimakterischer Osteoporose wurde die Fähigkeit des Präparates 330, Nor-Androstenolonphenylpropionat, gezeigt, Stickstoff und Calcium zu retinieren.

Der Zustand einer Patientin besserte sich subjektiv deutlich nach der Gabe von 150 mg der Substanz, die in zweimaliger i. m. Injektion von 50 mg und 100 mg im Abstand von 11 Tagen appliziert wurden. Eine Patientin zeigte schon nach 50 mg Nor-TPP eine subjektive Besserung. Bei einer Patientin war nach der geringen Dosis von 50 mg und der Beobachtungszeit von 8 Tagen nur eine sehr geringe Wirkung zu sehen.

Literaturverzeichnis

Hershberger, L.G., Shipley, E.G., und Meyer, R.K.: Proc.Soc.Expr. Biol. und Med. 83,175,1953.

Barnes,L.E., Stafford,R.O., Guild, M.E., Thale,L.C., und Olse,K.J.:Endocrinology 55,77,1954.

Stafford,R.O. et al.: J.clin.Endocrinol.a.Metab.1954, 14 No. 7,799.

Saunders, F.J. u. Drill.V.A.: Endocrinology 58,567,1956.

Mc. Swiney, R.R. u. Prunty,F.T.G.: J.Endocrinol.13,XXV,56.

Dekanski,J. u. Chapman,R.N.: Brit.J.Pharmakol. und Chemother. 8, 271, 1953.

Baker,W.H. et al.: J.clin.Endocrinol.1955,15 No.7,848.

Overbeek,G.A.u.J.de Visser,: Acta endocr. 24,209,1957.

Blasius,R.,K.Käfer u.W.Seitz,:Klin.Wschr. 35,308,1957.

Jonix, J.H.P., u.B.C.Maats: Ned.T.Geneesk. 101,389,1957.

Hartenbach,W., Münch.Med.Wsch. 98,1657, 1956.

Hartenbach,W.u.F.Ritter: Münch.Med.Wschr. 99,215,1957.

Hartenbach,W.: Münch.Med.Wschr.99,1582,1957.

Dommelen, C.K.V. van, Ned.T.Geneesk. 100, 2332, 1956.

Gerbrandy,J.u.H.B.A. Hellendoorn:Ned.T.Geneesk.101,1257,57.

Hallmann,L.: Klin.Chemie u. Mikroskopie 1954.

Dorfmann: Am.J.Med., York 1956

Dorfmann und Shipley: The Androgens,John Wiley and Sons Inc., New York 1956.

Griboff,S.I., J.B.Herrmann u.A.Smelin,J.Moss: J.Clin. Endocrinol.a.Metab. 14, 378, 1954.

Für die freundliche Überlassung des Themas der Dissertation danke ich Herrn Professor Dr. Seitz. Für die Hilfe bei der Abfassung der Arbeit danke ich Frau Dr. Engelhardt. Dank sage ich Frau Dr. Woller.

Lebenslauf

Am 19.4.1928 bin ich, Fudolf F r i e s in Buch im Kreis Rothenburg o.T. als zweiter Sohn der evang.-luth. Pfarrerseheleute Sigmund und Alida Fries, geb. Zorn, geboren. In Leutershausen Kreis Ansbach besuchte ich fünf Volksschulklassen und trat Ostern 1939 in die Oberschule in Ansbach ein, wo ich auch 1948 das Reifezeugnis erhielt. Unterbrochen wurde meine Schulzeit durch den Luftwaffenhelferdienst vom Januar 1944 bis 1945 und durch den RAD.

Vom Herbst 1948 bis Sommer 1949 war ich an der evang. theologischen Hochschule in Neuendettelsau immatrikuliert und 1949/50 und 1950 als Theologiestudent in Erlangen. Die Semester 1950/51 bis 1951/52 verbrachte ich an der Universität in Göttingen. Nach fünf Studiensemestern legte ich in Göttingen 1954 die ärztliche Vorprüfung ab und das medizinische Staatsexamen im Herbst 1957 in München, nachdem ich sechs klinische Semester an der Münchner Universität belegt hatte.

Inhaltsverzeichnis

	Seitenzahl
Chemie und Pharmakologie des Nor-Androstenolonphenylpropionat	1
Vorbemerkungen zu den eigenen Untersuchungen	5
Methodik	6
Ergebnis	10
Diskussion	12
Zusammenfassung	12
Literaturverzeichnis	13
Danksagung	14
Lebenslauf	15